

再審査報告書

令和7年3月26日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販売名	① ルセフィ錠 2.5 mg ② ルセフィ錠 5 mg ③ ルセフィ OD フィルム 2.5 mg
有効成分名	ルセオグリフロジン水和物
申請者名	大正製薬株式会社
承認の 効能・効果	2型糖尿病
承認の 用法・用量	通常、成人にはルセオグリフロジンとして2.5 mgを1日1回朝食前又は朝食後に経口投与する。なお、効果不十分な場合には、経過を十分に観察しながら5 mg 1日1回に増量することができる。
承認年月日	①② 平成26年3月24日 ③ 令和4年2月8日
再審査期間	①② 8年（平成26年3月24日～令和4年3月23日） ③ 残余期間（令和4年2月8日～令和4年3月23日）
承認条件	なし
備考	

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等は適切に実施されものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ルセフィ錠 2.5 mg、同錠 5 mg 及び同 OD フィルム 2.5 mg（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に重要な潜在的リスクの「性器感染」及び「尿路感染」を重要な特定されたリスクに移動し（平成 27 年 3 月）、重要な潜在的リスクの「ケトン体増加による影響」を「ケトアシドーシス」に変更した上で重要な特定されたリスクに移動し（平成 27 年 11 月）、「下肢切断」を重要な潜在的リスクに新たに設定し（平成 30 年 8 月）、重要な不足情報の「インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性」を削除し（平成 31 年 3 月）、有効性に関する検討事項の「インスリン製剤との併用における有効性」及び「GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性」を削除した（平成 31 年 3 月）。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動、有効性に関する調査・試験及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・低血糖 ・多尿・頻尿 ・体液量減少に関連する事象 ・性器感染 ・尿路感染 ・ケトアシドーシス 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重減少の安全性への影響 ・腎障害 ・骨折 ・悪性腫瘍 ・心血管系疾患 ・下肢切断※ 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者への投与時の安全性 ・腎機能障害患者への投与時の安全性 ・肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
使用実態下での2型糖尿病患者の長期投与における有効性		

※：再審査申請後に削除された。

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者における特定使用成績調査* ・長期使用に関する特定使用成績調査* ・インスリン製剤との併用投与試験* ・GLP-1受容体作動薬との併用投与試験* ・2型糖尿病患者における24時間血糖変動を検討する臨床試験* 	<ul style="list-style-type: none"> ・高齢者における特定使用成績調査* ・長期使用に関する特定使用成績調査* ・インスリン製剤との併用投与試験* ・GLP-1受容体作動薬との併用投与試験* ・2型糖尿病患者における24時間血糖変動を検討する臨床試験* 	<ul style="list-style-type: none"> ・医療従事者用情報提供資料「ルセフィを適正にご使用いただくために」の作成と提供 ・患者用情報提供資料「ルセフィを服用される患者さんへ」の作成と提供

*：ルセフィ錠で調査・試験を実施

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 及び表 4 に示す特定使用成績調査、表 5～表 7 に示す製造販売後臨床試験が実施された。

表 3 特定使用成績調査 I（高齢者）概要

ルセフィ錠2.5 mg、5 mg 高齢者における特定使用成績調査	
目的	<p>本調査は、高齢者（65 歳以上）の 2 型糖尿病患者の使用実態下におけるルセフィ錠の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・体液量減少に関連する事象、性器感染症及び尿路感染症の有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む） ・安全性、有効性等に影響を与えられとされる要因 ・使用実態下における未知の副作用を含む副作用発現状況 <p><重点調査項目></p>

	<ul style="list-style-type: none"> ・体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等） ・性器感染症 ・尿路感染症
安全性検討事項	体液量減少に関連する事象、性器感染、尿路感染
有効性に関する検討事項	使用実態下での高齢者の2型糖尿病患者における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	販売開始から3カ月間（平成26年5月～平成26年8月）にルセフィ錠の投与が開始された高齢（65歳以上）の2型糖尿病患者
実施期間	平成26年5月～平成28年3月
目標症例数	ルセフィ錠の販売開始から3カ月間にルセフィ錠の投与を開始した高齢者について可能な限り全症例
観察期間	投与開始から12カ月間
実施施設数	467施設
収集症例数	1,278例
安全性解析対象症例数	1,266例
有効性解析対象症例数	1,218例
備考	

表4 特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）の概要

ルセフィ錠2.5 mg、5 mg 長期使用に関する特定使用成績調査	
目的	<p>本調査は、使用実態下におけるルセフィ錠の長期使用時の安全性及び有効性を把握するため、以下の事項を確認する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・主に重点調査項目と定めた有害事象の発現状況（休薬、減量の状況を含む） ・安全性、有効性等に影響を与えると考えられる要因 ・使用実態下における未知の副作用を含む副作用発現状況 <p><重点調査項目></p> <p>低血糖、性器感染症、尿路感染症、体液量減少に関連する事象（脳梗塞を含む血栓・塞栓症等）、ケトン体増加による影響（ケトアシドーシス）、腎障害、心血管系疾患、高用量投与症例の安全性</p>
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、性器感染、尿路感染、体液量減少に関連する事象、体重減少の安全性への影響、ケトン体増加による影響（ケトアシドーシス）、腎障害、骨折、心血管系疾患、悪性腫瘍、高齢者への投与時の安全性、腎機能障害患者への投与時の安全性、肝機能障害患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項	使用実態下での2型糖尿病患者の長期投与における有効性
調査方法	中央登録方式
対象患者	ルセフィ錠の投与経験がない2型糖尿病患者
実施期間	平成26年9月～令和2年3月
目標症例数	3,000例
観察期間	投与開始から36カ月間
実施施設数	2,118施設
収集症例数	12,766例
安全性解析対象症例数	12,572例
有効性解析対象症例数	12,268例
備考	

表5 製造販売後臨床試験Ⅰ（インスリン製剤併用）の概要

ルセフィ錠（TS-071）の2型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験（インスリン製剤との併用長期投与）	
目的	食事療法・運動療法及びインスリン療法にて血糖コントロールが不十分な2型糖尿病患者を対象に、ルセフィ錠を52週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	インスリン製剤又はGLP-1受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	インスリン製剤との併用における有効性
試験デザイン	治療期Ⅰ：プラセボ対照無作為化二重盲検比較試験 治療期Ⅱ：非盲検試験
対象患者	2型糖尿病患者
実施期間	平成26年6月～平成28年3月
用法・用量（対照群がある場合は対照群含む）	治療期Ⅰ（0～16週）： 二重盲検下でルセフィ錠2.5 mg又はプラセボを1日1回、朝食前に経口投与ルセフィ錠投与群又はプラセボ投与群を2：1の割合で無作為に割付けた。 治療期Ⅱ（16～52週）：

	<p>非盲検下でルセフィ錠 2.5 mg を 1 日 1 回、朝食前に経口投与 あらかじめ定めた増量基準を満たした場合は、投与開始後 28 週以降、5 mg への増量を可とした。なお、試験責任医師又は試験分担医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量を可としたが、再増量は不可とした。</p> <p><増量基準> 投与開始後 24 週から 36 週において、規定来院に測定した HbA1c が 7.4%以上であり、試験責任医師又は試験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合、次回来院時に 5 mg への増量を可とした。</p>
観察期間	56 週間又は 64 週間 [washout 期 (必要な場合) : 8 週、観察期 : 4 週、治療期 I (二重盲検期) : 16 週間、治療期 II (非盲検期) : 36 週間]
予定症例数	225 例 [治療期 I のプラセボ投与群 (P/T 群) : 75 例、 治療期 I のルセフィ錠 2.5 mg 投与群 (T/T 群) : 150 例]
評価項目	<p><安全性> 1. 有害事象・副作用の内容及び発現頻度 有害事象と試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の 5 分類で判定し、「関連なし」以外のものを副作用とした。</p> <p>2. 臨床検査値、バイタルサイン、12 誘導心電図</p> <p><有効性> HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、グルカゴン、血中 CPR</p>
投与症例数	投与被験者数 : 治療期 I : 233 例 (P/T 群 : 74 例、T/T 群 : 159 例) 治療期 II : 220 例 (P/T 群 : 64 例、T/T 群 : 156 例) 全治療期間 : 223 例 (P/T 群 : 64 例、T/T 群 : 159 例)
安全性解析対象症例数	治療期 I : 233 例 (P/T 群 : 74 例、T/T 群 : 159 例) 治療期 II : 220 例 (P/T 群 : 64 例、T/T 群 : 156 例) 全治療期間 : 223 例 (P/T 群 : 64 例、T/T 群 : 159 例)
有効性解析対象症例数	治療期 I : 233 例 (P/T 群 : 74 例、T/T 群 : 159 例) 治療期 II : 220 例 (P/T 群 : 64 例、T/T 群 : 156 例)
備考	P/T 群 : 治療期 I においてプラセボが割り付けられた群 T/T 群 : 治療期 I においてルセフィ錠 2.5 mg が割り付けられた群

表 6 製造販売後臨床試験 II (GLP-1 受容体作動薬併用) の概要

ルセフィ錠 (TS-071) の 2 型糖尿病患者を対象とした製造販売後臨床試験 (GLP-1 受容体作動薬との併用長期投与)	
目的	食事療法・運動療法及びグルカゴン様ペプチド-1 (GLP-1) 受容体作動薬 (リラグルチド) の単独療法にて血糖コントロールが不十分な 2 型糖尿病患者を対象に、ルセフィ錠を 52 週間併用投与した際の安全性及び有効性を検討する。
安全性検討事項	インスリン製剤又は GLP-1 受容体作動薬併用時の安全性
有効性に関する検討事項	GLP-1 受容体作動薬との併用における有効性
試験デザイン	非盲検試験
対象患者	2 型糖尿病患者
実施期間	平成 26 年 6 月～平成 28 年 1 月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	ルセフィ錠 2.5 mg を 1 日 1 回、52 週間経口投与した。ただし、増量基準を満たした場合は、投与開始後 28 週以降 5 mg への増量を可とした。なお、試験責任医師又は試験分担医師が 5 mg への増量後に安全性に問題があると判断した場合に限り、2.5 mg への減量を可としたが、再増量は不可とした。 <p><増量基準> 投与開始後 24 週から 36 週において、規定来院に測定した HbA1c が 7.4%以上であり、試験責任医師又は試験分担医師が増量しても安全性に問題ないと判断した場合、次回来院時に 5 mg への増量を可とした。</p>
観察期間	56 週間又は 64 週間 [washout 期 (必要な場合) : 8 週、観察期 : 4 週、治療期 : 52 週間]
予定症例数	70 例
評価項目	<p><安全性> 1. 有害事象・副作用の内容及び発現頻度 有害事象と試験薬との因果関係を「明らかに関連あり」、「多分関連あり」、「関連ないともいえない」、「関連なし」、「関連不明」の 5 分類で判定し、「関連なし」以</p>

	<p>外のを副作用とした。</p> <p>2. 臨床検査値、バイタルサイン、12誘導心電図</p> <p><有効性></p> <p>HbA1c、血糖値、グリコアルブミン、体重、腹周囲、インスリン、グルカゴン、血中C-ペプチド(CPR)、インタクトプロインスリン、HOMA-R※1、HOMA-β※2、インタクトプロインスリン/インスリン(P/I)比</p>
投与症例数	76例
安全性解析対象症例数	76例
有効性解析対象症例数	76例
備考	<p>※1：HOMA-R 指数 (homeostasis model assessment for insulin resistance) インスリン抵抗性を示す指標</p> <p>※2：HOMA-β 指数 (homeostasis model assessment for beta cell function) インスリン分泌機能を示す指標</p>

表7 製造販売後臨床試験Ⅲ（臨床薬理試験）の概要

ルセフィ錠 (TS-071) の2型糖尿病患者を対象とした臨床薬理試験 (CGM※を用いた24時間血糖変動の検討)	
目的	2型糖尿病患者を対象に、ルセフィ錠を反復投与した際の24時間血糖変動を検討する。また、その他薬力学及び安全性を検討する。
安全性検討事項	該当なし
有効性に関する検討事項	該当なし
試験デザイン	無作為化二重盲検クロスオーバー比較試験
対象患者	2型糖尿病患者
実施期間	平成26年5月～平成26年10月
用法・用量 (対照群がある場合は対照群含む)	各治療期において、ルセフィ錠 2.5 mg 又はプラセボを1日1回1錠、朝食前に7日間反復経口投与した。 ただし、食事の影響検討期間への参加に同意した被験者は8日間投与した。
観察期間	5～10週間 [スクリーニング期：1～4週間、治療期：4～6週間 (治療期I：7日間又は8日間、休薬：1～2週間、治療期II：7日間又は8日間、事後検査：1～2週間)]
予定症例数	40例
評価項目	<p><薬力学></p> <p>血糖 (CGM※)、インスリン、血中CPR、グルカゴン、グリコアルブミン、尿糖定量 (区間蓄尿、24時間蓄尿)、尿中CPR (24時間蓄尿)</p> <p><安全性></p> <p>1. 有害事象・副作用</p> <p>2. 臨床検査値、体重、バイタルサイン、12誘導心電図</p>
投与症例数	37例
安全性解析対象症例数	37例
有効性解析対象症例数	該当なし
備考	※：持続血糖測定

3. 追加のリスク最小化活動の概要

表8及び表9に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表8 医療従事者用情報提供資料の作成と提供の概要

医療従事者用情報提供資料の作成と提供	
目的	本剤の作用機序から懸念される安全性、特に高齢者への投与時の安全性について情報提供を行い、発現又は重篤化回避のための理解を促す。また、適正使用情報として本剤の投与対象に関する注意についても情報提供を行う。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス、高齢者への投与時の安全性
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、本剤の安全性、適正使用に関し注意喚起を行った。
実施期間	平成26年4月～継続中
備考	

表9 患者用情報提供資材の作成と提供の概要

患者用情報提供資材の作成と提供	
目的	副作用の自覚症状、対処方法等について、患者に情報提供を行い、発現又は重篤化回避のための理解を促す。
安全性検討事項	低血糖、多尿・頻尿、体液量減少、性器感染、尿路感染、ケトアシドーシス
具体的な方法	医療従事者に提供、説明し、患者への情報提供資材としての活用を依頼した。
実施期間	平成26年5月～継続中
備考	

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

特定使用成績調査における安全性検討事項の結果は表10のとおりであった。特定使用成績調査I（高齢者）及び特定使用成績調査II（長期使用）における副作用発現割合は、13.4%（170/1,266例）及び10.4%（1,306/12,572例）であった。いずれも承認時までの国内臨床試験を統合した国内試験統合解析¹⁾の副作用発現割合18.7%（236/1,262例）を上回らず、副作用の種類に大きな違いはなく、新たな対応が必要となる安全性への懸念は認められなかった。

特定使用成績調査II（長期使用）における副作用発現時期について、本剤投与開始後12週間以内に多く発現する傾向がみられたものの、発現時期別の副作用の種類に関し、特徴的な傾向はなかった。

表10 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

	特定使用成績調査 I (高齢者)		特定使用成績調査 II (長期使用)	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性解析対象症例数	1,266		12,572	
副作用発現症例数	170		1,306	
副作用発現割合%	13.4		10.4	
安全性検討事項*	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
重要な特定されたリスク				
低血糖	—	—	3 (0.0)	46 (0.4)
多尿・頻尿	—	—	0	141 (1.1)
体液量減少に関連する事象	8 (0.6)	21 (1.7)	72 (0.6)	142 (1.1)
性器感染	0	9 (0.7)	1 (0.0)	174 (1.4)
尿路感染	2 (0.2)	20 (1.6)	9 (0.1)	125 (1.0)
ケトアシドーシス	—	—	5 (0.0)	101 (0.8)
重要な潜在的リスク				
体重減少の安全性への影響	—	—	0	10 (0.1)
腎障害	—	—	3 (0.0)	230 (1.8)
骨折	—	—	0	2 (0.0)
悪性腫瘍	—	—	20 (0.2)	1 (0.0)
心血管系疾患	—	—	75 (0.6)	23 (0.2)
下肢切断 ²⁾	—	—	8 (0.1)	35 (0.3)

特定使用成績調査 I（高齢者）：MedDRA/J version 24.1、特定使用成績調査 II（長期使用）：MedDRA/J version 24.1

—：追加の医薬品安全性監視活動の安全性検討事項としては設定していない。

*安全性検討事項の各リスクの定義に該当する MedDRA/J は別添参照。

¹⁾ 前期第II相臨床試験（TS071-02-1）、後期第II相臨床試験（TS071-02-3）、第III相二重盲検比較試験（TS071-03-5）、単剤長期投与試験（TS071-03-3）、グリメピリドとの併用長期投与試験（TS071-03-1）、経口血糖降下薬との併用長期投与試験（TS071-03-2）、腎機能障害を伴う2型糖尿病患者を対象とした長期投与試験（TS071-03-4）

²⁾ 下肢切断に関連する副作用は43例にみられたが、下肢切断の副作用報告はなかった。

重要な不足情報のうち、高齢者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅰ（高齢者）及び特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における年齢区分別の副作用発現割合は、表11のとおりで、年齢区分別で大きく異ならず、各調査間での比較及び国内試験統合解析¹⁾との比較において、発現割合は上回らず、発現した副作用の種類に大きな違いはなかった。

表11 高齢者における副作用発現割合

年齢区分	特定使用成績調査Ⅰ (高齢者)	特定使用成績調査Ⅱ (長期使用)
65歳未満	—	9.9% (806/8,178例)
65歳以上75歳未満	12.5% (101/811例)	11.7% (377/3,217例)
75歳以上	15.2% (69/455例)	10.5% (123/1,177例)

—：設定していない

重要な不足情報である、腎機能障害患者及び肝機能障害患者への投与時の安全性について、特定使用成績調査Ⅱ（長期使用）における各障害の有無別及び各障害の程度別の副作用発現割合は、表12とおりであった。どちらも機能障害が「あり」の方が「なし」よりも副作用発現割合は高かった。腎機能障害患者や肝機能障害患者で発現した副作用の種類や発現割合等を検討した結果、それぞれの機能障害を有する患者に特有の副作用はみられず、新たな懸念はないと考えた。

表12 腎機能障害及び肝機能障害の程度別の副作用発現割合

腎機能障害		肝機能障害	
合併症の有無等	副作用発現割合	合併症の有無等	副作用発現割合
腎機能障害 あり	14.3% (252/1,768例)	肝機能障害 あり	14.4% (403/2,802例)
なし	9.8% (1,054/10,804例)	なし	9.2% (903/9,770例)
腎機能の程度別 ³⁾		肝機能の程度別 ⁴⁾	
G1	16.8% (29/173例)	gradeA	20.2% (21/104例)
G2	11.6% (88/756例)	gradeB	25.0% (1/4例)
G3a	16.0% (59/370例)	gradeC	0例
G3b	16.1% (23/143例)		
G4	22.7% (5/22例)		
G5	0例		

以上の結果より、新たに注意喚起が必要な安全性情報は認められなかった。

4.2 製造販売後臨床試験Ⅰ（インスリン製剤併用）

全治療期間の副作用発現割合は、P/T群⁵⁾+T/T群⁶⁾43.0%（96/223例）、T/T群のみ47.2%（75/159例）であり、承認時までの国内臨床試験統合解析の副作用発現割合18.7%と比べて全体的に高かった。本試験においては低血糖の副作用発現割合がP/T群+T/T群26.5%、T/T群29.6%であり、GLP-1受容体作動薬併用試験⁷⁾における低血糖の発現割合5.3%に比べて高く、低血糖の発現割合が高いことが原因で、全体の発現割合が高くなったと考えた。低血糖に関しては、

³⁾ 投与開始時点の腎機能（eGFR）区分：G1（90 mL/分/1.73m²以上）、G2（60-90 mL/分/1.73m²未満）、G3a（45-60 mL/分/1.73m²未満）、G3b（30-45 mL/分/1.73m²未満）、G4（15-30 mL/分/1.73m²未満）、G5（15 mL/分/1.73m²未満）。なお、G5に該当する症例はなかった。

⁴⁾ child-pugh分類：血液生化学的検査データ〔ビリルビン（mg/dL）、アルブミン（g/dL）、プロトロンビン時間（%）〕と、肝性脳症及び腹水の有無や重症度を用いたスコアリングシステムで、各項目の点数を加算し、その合計点で肝機能障害の程度を表す。点数により、gradeA：5～6点、gradeB：7～9点、gradeC：10～15点に分類し、点数が高い程、重症度が高い。なお、gradeCに該当する症例はなかった。

⁵⁾ P/T群：治療期Ⅰにおいてプラセボが割り付けられた群

⁶⁾ T/T群：治療期Ⅰにおいてルセフィ錠2.5mgが割り付けられた群

⁷⁾ 製造販売後臨床試験Ⅱ（GLP-1受容体作動薬併用）における結果

本試験終了後に添付文書にインスリン製剤との併用により、低血糖のリスクが増加するおそれがある旨の注意喚起を追加した（平成31年2月）。

全治療期間にP/T群+T/T群で1%以上の被験者に発現した副作用は、低血糖、頻尿、口渇、便秘、外陰部腫カンジダ症、膀胱炎、尿路感染、血中ケトン体増加及びアセトン血症であり、これらの副作用の転帰は回復また軽快（頻尿1例は未回復）であり、添付文書に記載され注意喚起している事象であった。

また、副作用の発現時期について、本剤投与開始後12週間以内に多く発現する傾向が認められたものの、発現時期別の副作用の種類に関し、特徴的な傾向はなかった。

4.3 製造販売後臨床試験Ⅱ（GLP-1受容体作動薬併用）

本試験の副作用発現割合は27.6%（21/76例）であった。2%以上の被験者に発現した副作用は、頻尿、低血糖、口渇、外陰部腫カンジダ症であり、添付文書に記載され、注意喚起している事象であった。

また、副作用の発現時期について、本剤投与開始後12週間以内に多く発現する傾向が認められたものの、発現時期別の副作用の種類に関し、特徴的な傾向はなかった。

4.4 製造販売後臨床試験Ⅲ（臨床薬理試験）

本試験における副作用はルセフィ錠2.5mg群で4例7件、プラセボ群で1例1件認められた。副作用の内訳は、ルセフィ錠2.5mg群：異常感1例1件、白血球数増加1例1件、血中ケトン体増加3例5件、プラセボ群：膀胱炎：1例1件であり、これらの事象の程度はいずれも軽度であり、忍容性に問題は認められなかった。

持続血糖測定による血糖値について、ルセフィ錠2.5mg群とプラセボ群との差（ルセフィ錠2.5mg群値－プラセボ群値：以下同様に記す）は、24時間平均血糖値：－22.5mg/dL、最小血糖値：－19.8mg/dL及び最大血糖値：－23.1mg/dLであり、ルセフィ錠2.5mg群でプラセボ群と比較していずれも低かった。また、評価期間ごとの血糖値AUCのプラセボ群との差は⁸⁾、朝食後AUC_{0-5hr}：－146.0mg/dL・hr、昼食後AUC_{5-11hr}：－129.0mg/dL・hr、夕食後AUC_{11-15hr}：－92.3mg/dL・hr、夜間帯AUC_{15-24hr}：－172.0mg/dL・hrであり、いずれの評価期間においてもルセフィ錠2.5mg群でプラセボ群と比較して低かった。

4.5 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した副作用は、未知⁹⁾・重篤277例302件、既知¹⁰⁾・重篤144例168件、未知・非重篤809例930件であった。感染症報告はなかった。

再審査期間中に収集した副作用報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は1,066例1,232件であり、主な副作用¹¹⁾は表13のとおりであった。死亡及

⁸⁾ 最小二乗平均による点推定値の差

⁹⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

¹⁰⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

¹¹⁾ 総数で15件以上、又は重篤で3件以上の発現がみられた副作用をまとめた。

び突然死の症例報告は、死亡に至るまでの情報が不足していた報告、患者背景や併用薬等の影響が疑われる報告であるため、死亡と本剤との関連性を評価することは困難であり、本剤関与の可能性が強く疑われるものではなかった。死亡及び突然死以外の副作用は、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症等の患者要因の影響が考えられる症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、今後も情報収集に努めることとした。一方で、製造販売後に SGLT2 阻害薬において、尿中グルコース排泄及びケトアシドーシスの遷延に関連する症例が集積したことから、再審査申請後に添付文書の使用上の注意に関連する注意喚起が追記された（令和 6 年 12 月）。

表 13 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	1,066	1,232	277	302	809	930
感染症および寄生虫症	67	72	28	31	39	41
膀胱炎	4	4	4	4	0	0
精巣上体炎	3	3	3	3	0	0
带状疱疹	6	6	3	3	3	3
尿路感染	4	4	4	4	0	0
良性、悪性および詳細不明の新生物 (嚢胞およびポリープを含む)	27	28	22	22	5	6
結腸癌	3	3	3	3	0	0
遠隔転移を伴う膵癌	3	3	3	3	0	0
代謝および栄養障害	74	79	17	18	59	61
脱水	3	3	3	3	0	0
乳酸アシドーシス	3	3	3	3	0	0
食欲減退	15	15	2	2	13	13
神経系障害	123	125	78	79	45	46
脳梗塞	46	46	45	45	1	1
ラクナ梗塞	11	11	10	10	1	1
血栓性脳梗塞	6	6	6	6	0	0
心臓障害	80	84	55	59	25	25
急性心筋梗塞	20	20	20	20	0	0
狭心症	8	8	6	6	2	2
心房細動	9	9	4	4	5	5
心筋梗塞	17	17	17	17	0	0
胃腸障害	66	69	16	19	50	50
下痢	3	3	3	3	0	0
嘔吐	3	3	3	3	0	0
肝胆道系障害	36	36	6	6	30	30
肝機能異常	28	28	1	1	27	27
皮膚および皮下組織障害	106	106	12	12	94	94
脱毛症	15	15	0	0	15	15
薬疹	3	3	3	3	0	0
腎および尿路障害	95	97	9	9	86	88
腎機能障害	23	23	3	3	20	20
一般・全身障害および投与部位の状態	59	65	15	15	44	50
死亡	6	6	6	6	0	0
突然死	4	4	4	4	0	0
臨床検査	226	247	1	1	225	246
血圧上昇	23	23	0	0	23	23
血中トリグリセリド増加	19	19	0	0	19	19
血中尿酸増加	15	15	0	0	15	15
肝酵素上昇	25	25	0	0	25	25
外科および内科処置	4	4	3	3	1	1
入院	3	3	3	3	0	0

MedDRA/J version 24.1

以上の結果より、再審査申請時点で新たな安全対策の対応が必要と考えられる事項はなく、引き続き入手する情報に留意し、リスク最小化に努めることとする。

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

5.1 特定使用成績調査 I (高齢者)

本調査における HbA1c 値の平均値及び変化量は表 14 のとおりであり、本剤投与後の各測定時点での HbA1c 値の平均値は投与開始前より低く、投与開始 1 カ月後から低下し、その後も 1 年後まで低下した。本調査の 1 年後の HbA1c 値の変化量 (平均値±標準偏差) $-0.62\pm 1.00\%$ は、承認時までの国内単剤長期投与試験結果 (TS071-03-3) [投与開始時から投与後 52 週時の HbA1c 変化量 (平均値±標準偏差) $-0.50\pm 0.56\%$ (n=279)] と大きな違いはなかった。

5.2 特定使用成績調査 II (長期使用)

本調査における HbA1c 値の平均値及び変化量は表 14 のとおりであり、本剤投与後の各測定時点での HbA1c 値の平均値は投与開始前より低く、投与開始 1 カ月後から低下し、3 年後まで維持がみられた。本調査の 1 年後の HbA1c 値の変化量 (平均値±標準偏差) $-0.76\pm 1.21\%$ は、承認時までの国内単剤長期投与試験 (TS071-03-3) の結果 [上記 5.1 項の本文記載と同じ] と比べて改善がみられた。

表 14 特定使用成績調査における HbA1c 測定値及び変化量

測定時期	特定使用成績調査 I (高齢者)		特定使用成績調査 II (長期使用)	
	HbA1c 値 (%) 平均値±標準偏差	変化量 (%)	HbA1c 値 (%) 平均値±標準偏差	変化量 (%)
投与開始前	7.63±1.31 (1,067 例)	—	8.02±1.45 (11,433 例)	—
1 カ月後	7.40±1.16 (878 例)	-0.27 ± 0.67	7.64±1.22 (8,983 例)	-0.40 ± 0.73
3 カ月後	7.25±1.08 (813 例)	-0.46 ± 1.06	7.36±1.13 (10,344 例)	-0.66 ± 1.12
6 カ月後	7.20±1.03 (795 例)	-0.49 ± 1.03	7.27±1.06 (8,710 例)	-0.74 ± 1.20
9 カ月後	7.24±1.01 (614 例)	-0.48 ± 1.00	7.24±1.04 (7,914 例)	-0.76 ± 1.21
1 年後	7.05±0.90 (659 例)	-0.62 ± 1.00	7.25±1.05 (8,492 例)	-0.76 ± 1.21
2 年後	—	—	7.27±1.04 (7,294 例)	-0.70 ± 1.23
3 年後	—	—	7.28±1.05 (6,553 例)	-0.68 ± 1.27
最終時点	7.15±1.08 (1,067 例)	-0.48 ± 1.04	7.37±1.22 (11,433 例)	-0.65 ± 1.34

—: 測定値なし、() 内の数字: 対象症例数

5.3 製造販売後臨床試験 I (インスリン製剤併用)

ルセフィ錠 2.5 mg あるいは同錠 5 mg を投与した被験者群 (T/T 群) の開始時の HbA1c 値 (平均値±標準偏差) [$8.70\pm 0.83\%$ (159 例)] に対して、試験薬投与開始後の最初の評価時期である 2 週 [HbA1c 値: $8.48\pm 0.83\%$ (159 例)] から低下が認められ、52 週 [HbA1c 値: $7.69\pm 0.77\%$ (143 例)] まで持続した。HbA1c 値の開始時からの変化量 (平均値±標準偏差) は、16 週 $-0.77\pm 0.77\%$ 、28 週 $-0.99\pm 0.89\%$ 、40 週 $-1.10\pm 0.88\%$ 、52 週 $-1.00\pm 0.84\%$ 、終了時 $-0.97\pm 0.89\%$ であった。また、治療期 I において、開始時からの HbA1c 値の変化量 (平均値±標準偏差) は、16 週に P/T 群で $0.29\pm 0.68\%$ 、T/T 群で $-0.77\pm 0.77\%$ であり、治療期 I 終了時に P/T 群で $0.39\pm 0.73\%$ 、T/T 群で $-0.74\pm 0.80\%$ であった。被験薬群の HbA1c 値の低下は対照薬群より変化量が大きく、本剤投与により

HbA1c値の改善がみられた。

5.4 製造販売後臨床試験Ⅱ（GLP-1 受容体作動薬併用）

本試験におけるHbA1c値（平均値±標準偏差）については、開始時〔8.52±1.08%（76例）〕に対して、試験薬投与開始後の最初の評価時期である2週〔HbA1c値：8.33±1.10%（76例）〕から低下が認められ、52週〔HbA1c値：7.74±0.91%（62例）〕まで継続した。HbA1c値の開始時からの変化量（平均値±標準偏差）は、12週－0.54±0.57%、24週－0.58±0.65%、36週－0.68±0.74%、52週－0.68±0.75%、終了時－0.63±0.82%であった。本調査の終了時のHbA1c値の変化量（平均値±標準偏差）は、承認時までの国内単剤長期投与試験（TS071-03-3）の結果〔上記5.1 項の本文記載と同じ〕と大きな違いはなかった。

5.5 製造販売後臨床試験Ⅲ（臨床薬理試験）

本試験では、有効性を評価対象としていない。

以上の結果から、本剤の承認事項に影響を及ぼす有効性の懸念は認められず、本剤の有効性において新たな対応は不要であると考えた。

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、表 15 に示す外国の措置報告 19 件及び研究報告 1 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 15 措置報告及び研究報告の概要*

措置報告	① 米国食品医薬品局（以下、「FDA」）や欧州医薬品庁等による SGLT2 阻害薬の糖尿病性ケトアシドーシスに関する措置報告（10 件） ② FDA やカナダ保健省による SGLT2 阻害薬の骨折リスクに関する措置報告（平成 27 年 9 月） ③ カナダ保健省やチリ公衆衛生研究所による SGLT2 阻害薬の急性腎不全に関する措置報告（2 件） ④ FDA による SGLT2 阻害薬の尿路感染症に関する措置報告（平成 27 年 12 月） ⑤ FDA や欧州医薬品庁等による SGLT2 阻害薬の下肢切断に関する措置報告（2 件） ⑥ カナダ保健省による SGLT2 阻害薬の急性膵炎のリスクに関する措置報告（平成 30 年 8 月） ⑦ FDA や欧州医薬品庁等による SGLT2 阻害薬のフルニエ壊疽のリスクに関する措置報告（3 件） ⑧ CCDS 改訂に関する措置報告（令和元年 10 月）
研究報告	① SGLT2 阻害剤の服用患者における膀胱癌発症に関する研究報告（令和 3 年 2 月）
備考	*カッコ内の報告件数は重複した数字であり、本文中に記載した報告件数と合計は合致しない。

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等は適切に実施されものと判断した。

以上

(別添)

特定使用成績調査 I (高齢者) における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
重要な特定されたリスク	
体液量減少に関連する事象	SMQ: 脱水、塞栓および血栓に包含されるPT PT: 心房細動、頻脈性不整脈、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、起立血圧低下、拡張期低血圧に該当する事象
性器感染	HLGT: 「男性生殖器系感染および炎症」、HLGT 「女性生殖器系感染および炎症」及びHLT 「生殖器系感染および炎症NEC」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「生殖系および乳房障害」又は「感染症および寄生虫症」であるPT HLT: 「男性生殖器系感染」及びHLT 「女性生殖器系感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT PT: 萎縮性外陰炎、陰茎障害、陰部そう痒症、性器灼熱感、外陰腫そう痒症、性器びらん、陰茎紅斑、フルニエー壊疽、壊死性筋膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、壊死性軟部組織感染、筋膜炎、筋膜感染、会陰膿瘍、会陰壊死、会陰感染、会陰蜂巣炎、会陰手術、陰囊膿瘍、陰囊壊疽、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、陰囊蜂巣炎、陰茎壊疽、陰茎壊死、陰茎感染、陰茎手術、陰茎海綿体手術、陰茎膿瘍、陰茎血管再建手術、感染性陰嚢水腫、陰嚢感染、陰嚢手術、外陰部手術、軟部組織壊死、軟部組織感染、軟部組織皮弁手術、軟部組織膿瘍に該当する事象
尿路感染	HLT: 「尿路感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT HLT: 「膀胱感染および炎症」、HLT 「泌尿生殖器系感染および炎症NEC」、HLT 「腎感染および炎症(腎炎を除く)」及びHLT 「尿道感染および炎症」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT PT: 敗血症、尿中白血球陽性、細菌検査陽性、真菌検査陽性、腎症候性出血熱に該当する事象

MedDRA/J 24.1

特定使用成績調査 II (長期使用) における安全性検討事項の各リスクの定義

リスク名	定義 (MedDRA/Jの基本語をPT、高位語をHLT、高位グループ語をHLGT、器官別大分類をSOC、MedDRA標準検索式をSMQと略す。)
重要な特定されたリスク	
低血糖	SMQ 低血糖(狭域)に包含されるPT
多尿・頻尿	PT: 夜間頻尿、頻尿、多尿、尿量増加に該当する事象
体液量減少に関連する事象	SMQ 脱水、塞栓および血栓に包含されるPT PT: 心房細動、頻脈性不整脈、高血糖性高浸透圧性非ケトン性症候群、血中クロール増加、血中カリウム減少、血中尿素増加、血中尿酸増加、ヘマトクリット増加、ヘモグロビン増加、赤血球数増加、外来血圧低下、血圧低下、拡張期血圧低下、収縮期血圧低下、吸気時収縮期血圧低下、低血圧、起立性低血圧、起立血圧低下、拡張期低血圧に該当する事象
性器感染	HLGT 「男性生殖器系感染および炎症」、HLGT 「女性生殖器系感染および炎症」及びHLT 「生殖器系感染および炎症NEC」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「生殖系および乳房障害」又は「感染症および寄生虫症」であるPT HLT 「男性生殖器系感染」及びHLT 「女性生殖器系感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT PT: 萎縮性外陰炎、陰茎障害、陰部そう痒症、性器灼熱感、外陰腫そう痒症、性器びらん、陰茎紅斑、フルニエー壊疽、壊死性筋膜炎、真菌性壊死性筋膜炎、ブドウ球菌性壊死性筋膜炎、レンサ球菌性壊死性筋膜炎、壊死性軟部組織感染、筋膜炎、筋膜感染、会陰膿瘍、会陰壊死、会陰感染、会陰蜂巣炎、会陰手術、陰囊膿瘍、陰囊壊疽、外陰部膿瘍、女性外陰部蜂巣炎、男性外性器蜂巣炎、陰囊蜂巣炎、陰茎壊疽、陰茎壊死、陰茎感染、陰茎手術、陰茎海綿体手術、陰茎膿瘍、陰茎血管再建手術、感染性陰嚢水腫、陰嚢感染、陰嚢手術、外陰部手術、軟部組織壊死、軟部組織感染、軟部組織皮弁手術、軟部組織膿瘍に該当する事象
尿路感染	HLT 「尿路感染」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT HLT 「膀胱感染および炎症」、HLT 「泌尿生殖器系感染および炎症NEC」、HLT 「腎感染および炎症(腎炎を除く)」及びHLT 「尿道感染および炎症」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「感染症および寄生虫症」であるPT PT: 敗血症、尿中白血球陽性、細菌検査陽性、真菌検査陽性、腎症候性出血熱に該当する事象
ケトアシドーシス	PT: ケトアシドーシス、ケトン尿、ケトーシス、尿中ケトン体陽性、正常血糖糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス、糖尿病性ケトアシドーシス性高血糖昏睡、糖尿病性ケトーシス、血中ケトン体増加、血中ケトン体陽性、アシドーシス、アシドーシス性昏睡、代謝性アシドーシス、高クロール血性アシドーシス、アセトン血症、遊離脂肪酸増加に該当する事象
重要な潜在的リスク	
体重減少の安全性への影響	PT: 異常体重減少、体重減少、過少体重に該当する事象
腎障害	プライマリーSOCが「腎および尿路障害」であるPT PT: 尿中アルブミン陽性、尿中β2ミクログロブリン増加、β-NアセチルDグルコサミニダーゼ増加、血中クレアチニン増加、血中尿素増加、尿中細胞、尿中結晶陽性、糸球体濾過率減少、尿中血陽性、尿中赤血球陽性、尿中白血球陽性、尿沈渣陽性、尿中亜硝酸塩陽性、尿中蛋白陽性、尿中アルブミン/クレアチニン比増加、尿中移行上皮細胞陽性、シスタチンC増加、尿中好酸球陽性、腎機能検査異常、尿沈渣異常、尿中シュウ酸塩増加、尿円柱陽性、尿潜血陽性に該当する事象

骨折	HLGT「骨折」に含まれるPTのうち、プライマリーSOCが「障害、中毒および処置合併症」又は「筋骨格系および結合組織障害」であるPT
悪性腫瘍	プライマリーSOCが「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」であるPT
心血管系疾患	SMQ 心筋梗塞、その他の虚血性心疾患、洞結節機能障害、伝導障害、非特異的徐脈性不整脈用語、上室性頻脈性不整脈、心室性頻脈性不整脈、非特異的頻脈性不整脈用語、非特異的不整脈用語、不整脈に関連する臨床検査、徴候および症状、先天性および新生児不整脈、心不全、虚血性中枢神経系血管障害、出血性中枢神経系血管障害、中枢神経系出血および脳血管性損傷に伴う状態に包含されるPT
下肢切断	PT：足切断、足指切断、肢切断、下肢切断、切断、股関節離断術、踵骨切除、中足骨切除、動脈硬化性壊疽、電気ショック様感覚、自然切断、治癒不良、四肢膿瘍、皮下組織膿瘍、骨膿瘍、創部膿瘍、骨膜下膿瘍、壊疽、糖尿病性壊疽、感染性皮膚潰瘍、骨髓炎、ブドウ球菌性骨髓炎、急性骨髓炎、慢性骨髓炎、サルモネラ菌性骨髓炎、細菌性骨髓炎、真菌性骨髓炎、糖尿病性足感染、蜂巣炎、壊疽性蜂巣炎、ブドウ球菌性蜂巣炎、レンサ球菌性蜂巣炎、腸球菌性蜂巣炎、創傷感染、術後創感染、細菌性創感染、真菌性創感染、ブドウ球菌性創感染、シュードモナス性創感染、膿創、限局性感染、軟部組織感染、皮膚感染、熱傷部感染、創壊死、創離開、創傷、皮膚創傷、創合併症、末梢動脈再閉塞、末梢動脈再狭窄、脱水、血流量減少症、骨壊死、骨炎、末梢性感覚ニューロパチー、末梢性ニューロパチー、自律神経ニューロパチー、糖尿病性ニューロパチー、末梢性感覚運動ニューロパチー、感覚障害、錯感覚、灼熱感、感覚鈍麻、反射消失、皮膚潰瘍、神経障害性潰瘍、糖尿病性神経障害性潰瘍、血管炎性潰瘍、糖尿病性潰瘍、虚血性皮膚潰瘍、糖尿病性足病変、皮膚びらん、末梢動脈ステント挿入、末梢動脈バイパス、末梢動脈形成、末梢動脈内膜剥離術、動脈バイパス手術、動脈グラフト、動脈ステント挿入、動脈治療手技、創傷治療、乾性壊疽、四肢壊死、虚血性壊死、動脈狭窄、末梢動脈狭窄、動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞性疾患、末梢動脈閉塞、腸骨動脈閉塞、末梢動脈血栓症、血栓症、動脈血栓症、糖尿病性血管障害、糖尿病性微小血管症、末梢循環不良、末梢性虚血、穿通性アテローム動脈硬化性潰瘍、動脈硬化症、間欠性跛行、血管障害、動脈障害、微小血管症、末梢血管障害、末梢冷感、虚血性四肢痛に該当する事象

MedDRA/J 24.1